

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

409

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Yvonne MOLLARD

Née le 25 Juin 1931, à MEKNÈS (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

**Un androgène non virilisant
à propriétés psychotoniques
l'androstanolone
Etude critique
des travaux publiés et essais personnels**

Président : Monsieur L. de GENNES, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE ARNETTE
2. RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Yvonne MOLLARD

Née le 28 Juin 1931, à MEKNÈS (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le



**Un androgène non virilisant
à propriétés psychotoniques
l'androstanolone**
**Etude critique
des travaux publiés et essais personnels**

Président : Monsieur L. de GENNES, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE ARNETTE
2. RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. H. BÉNARD, P. BROCCQ, H. BULLIARD, F. CADENAT, E. CHABROL, C. CHAMPY, P. CHEVALLIER, R. DEBRÉ, E. DONZELOT, P. GASTINEL, G. GUILLAIN, E. HALPHEN, P. HARVIER, R. HAZARD, G. HEUYER, G. LAROCHE, C. LAUBRY, F. LEMAITRE, E. LÉVY-SOLAL, J. LHERMITTE, C. LIAN, M. LOEPER, G. MARION, P. MATHIEU, P. MOCQUOT, H. MONDOR, R. MONOD, P. MULON, E. OLIVIER, C. RICHET, A. STROHL, L. TANON, E. VELTER.

Doyen LÉON BINET.
Membre de l'Institut.

Assesseur JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie		CORDIER (G.).
Anatomie pathologique		DELARUE (J.).
Anesthésiologie		BAUMANN (J.).
Bactériologie		FASQUELLE (R.).
Biochimie médicale		JAYLE (M.-F.).
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports ..		CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale		FAUVERT (R.).
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.).
Clinique cardiologique		MOUQUIN (M.).
	Beaujon	SICARD (A.).
Cliniques chirurgicales	Cochin	QUÉNU (J.).
	Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.).
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.).
Clinique chirurgicale carcinologique		REDON (H.).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique		FÈVRE (M.).
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice		MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire		DE GAUDART
		d'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		MATHEY (J.).
Clinique génétique médicale		LAMY (M.).
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO
		(P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		DEGOS (R.).
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J.).
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		DELAY (J.).
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T.)
	Bichat	JUSTIN-BESANÇON
		(L.)
Cliniques médicales	Broussais	DE GENNES (L.)
	Cochin	MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALLERY-
		RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition		
Clinique de neuro-chirurgie		BOULIN (R.)
		PETIT-DUTAILLIS
		(D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Port-Royal	VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie (Tarnier)		LANTUÉJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN (A.)
Clinique de pédiatrie sociale		MARIE ((Julien)
Clinique de pneumo-phthisiologie		BERNARD (E.)
Clinique de psychiatrie infantile		MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture		LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale		COSTE (F.)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A.).
Clinique urologique		FÉY (B.)

Electro-physiologie médicale (à t. pers.)	MM.
Embryologie	DJOURNO (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GIROUD (A.)
Histologie	SOULIÉ (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
Médecine légale	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	DESOUILLÉ (H.)
Pathologie chirurgicale	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	COUVELAIRE (R.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVER (G.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	LENÈGRE (J.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie et thérapeutique générales	DECOURT (J.)
Pharmacologie et matière médicale	GARCIN (R.)
Physiologie	CHEYMOL (J.)
Physique médicale	BINET (L.)
Radiologie médicale	DOGNON (A.)
Technique chirurgicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	PATEL (J.)
	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS-AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	DELMAS (A.), Pr. s. ch.	Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
	CABROL (C.)	Electro-radiologie	N...
	DEBEYRE (J.)	Embryologie	TUCHMANN - DUEPLESSIS (H.)
	OLIVIER (G.)	Hématologie	N...
Anatomie pathologique	N...	Histologie	COUJARD (R.), Pr. s. ch.
	GAUTHIER - VILLARD (Mlle P.), Pr. s. ch.		N...
	BUSSER (F.)		N...
Anesthésiologie	GOUYGOU (C.)	Hydrologie	CORNET (A.)
	N...	Hygiène	BOYER (J.), Pr. s. ch.
Bactériologie	HAUDUROY (P.), Pr. (dét.)		DÉPARIS (R.), Pr. s. ch.
	NEVOT (A.), Pr. s. ch.	Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Biochimie médicale	BARBIER (P.)	Médecine générale	HAGUENAU (J.), Pr. s. ch.
	CHRISTOL (D.)		BOUDIN (G.)
	TOURNIER (P.)		BOUVIER (J.)
	ETTORI (J.), Pr à t. pers. (dét.)		BRICAIRE (H.)
	DESGREZ (P.)		BRISSAUD (H.)
	POLONOVSKI (J.)		CASTAIGNE (P.)
Biologie médicale	SCHAPIRA (G.)		CONTE (M.)
	BOURLIÈRE (F.)		DEROT (M.)
Carcinologie	N...		DOMART (A.)
	RUDLER (J.-C.), Pr. s. ch. (dét.)		LAMOTTE (M.)
	ABOULKER (P.)		LAROCHE (C.)
	BARCAT (J.)		MACREZ (C.)
	CAUCHOIX (J.)		MILLIEZ (P.)
	DUBOST (C.)		PEQUIGNOT (H.)
	FAUREL (J.)		RAMBERT (P.)
	FLABEAU (F.)		ROYER (P.)
	GERMAIN (A.)		THIEFFRY (St.)
	GOSSET (J.)		TURIAF (J.)
	LAURENCE (G.)		WOLFROMM (R.)
	LORTAT-JACOB (J.)		N...
	OLIVIER (Cl.)	Médecine légale	DEROBERT (L.), Pr s. ch.
	POILLEUX (F.)		GAULTIER (M.)
	THOMERET (G.)		HADENGUE (A.)
	VERNE (J.-M.)		N...
	N...		
	N...		

	MM.		MM.
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		LÉVY (Mlle J.), Pr.
Neuro-chirurgie ..	DAVID (M.)	Pharmacologie {	s. ch.
Neurologie	LHERMITTE (F.)		N...
	GRASSET (J.)		N...
	LE LORIER (G.)		BARGETON (D.),
Obstétrique	LEPAGE (F.)		Pr. s. ch.
	MERGER (R.)	Physiologie	PARRÔT (J.), Pr.
	MORIN (P.)		s. ch.
	RAVINA (J.)		DEJOURS (P.)
	ROBEY (M.)		GOUGEROT (L.)
Ophtalmologie ..	BREGEAT (P.)	Physique méd. {	N...
Orthopédie	DESVIGNES (P.)		
Oto-Rhino-Laryn-	JUDET (R.)	Pneumo - Phtisio-	
gologie		logie	KREIS (B.)
	AUBRY (M.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	MADURO (R.)	Psychiatrie infan-	
	BRUMPT (L.-C.),	tile	MICHAUD (L.)
Parasitologie ...	Pr. s. ch.	Rhumatologie ...	DELBARRE (F.)
	CHABAUD (A.)	Stomatologie ...	CERNÉA (P.)
	N...		CHAPUT (Mme A.)
Pathologie expé-	LOEPER (J.)		CHASSAGNE (P.)
rimentale	MAURICE (P.)	Thérapeutique ..	BERRAULT (M.)
Pédiatrie - Puéri-	JOSEPH (R.)	Urologie	KUSS (R.)
culture	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKI (C.)		

III. — PROFESSEURS-AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT :

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	LEGER (L.)	Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
Clinique médic. ..	PADOVANI (P.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	ROUX (M.)		
Clinique neuro-	DREYFUS (Gilbert)		
rhumatologique	KOURILSKY (R.)		
	DE SEZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur chargé de la direction de la
 bibliothèque Dr. HAHN (A.)

Conservateurs { Mlles DUMAITRE (P.),
 GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires { Mme CONTET (J.),
 Mlles LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.),
 QUIEVREUX (E.).

A MES PARENTS

En témoignage d'amour et de reconnaissance.

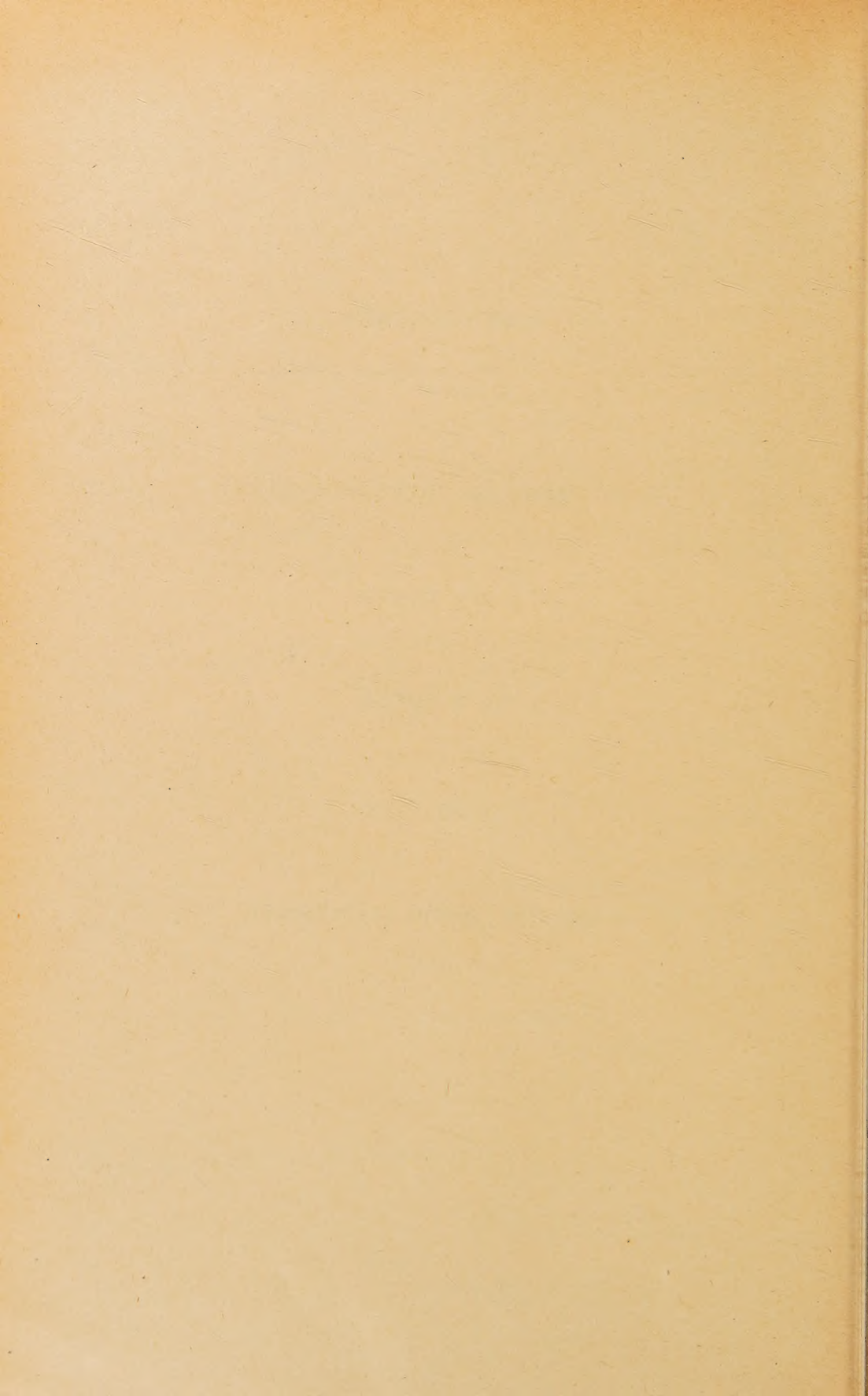
A MA SŒUR ET MON BEAU-FRÈRE

A MA TANTE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES COLLEGUES D'INTERNAT



A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GENNES

*Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris*

*Médecin de l'Hôpital Broussais
Commandeur de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait le grand honneur de
bien vouloir accepter la présidence de
notre thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre respectueuse reconnais-
sance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BONNET

Qui a inspiré cette thèse et a bien voulu nous aider dans l'accomplissement de celle-ci.

Nous l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DU MAROC

*Nous remercions les Laboratoires ROUSSEL
qui nous ont aimablement fourni
les produits nécessaires à notre expérimentation.*

INTRODUCTION

Les propriétés extra-hormonales de la testostérone sont actuellement bien connues et largement utilisées en clinique.

— Ses propriétés stimulantes de l'anabolisme protidique surtout mais aussi glucidique, lipidique, calcique.

— Accessoirement son rôle protecteur des parenchymes rénal et hépatique.

— Son action cardiotonique et vasodilatatrice capillaire.

— Et dernièrement son action psychotonique en ont fait un médicament de pratique courante dans toutes les branches de la médecine, en chirurgie, et enfin en psychiatrie.

Si l'on ajoute ses propriétés hormonales qui la font utiliser en endocrinologie chez l'homme et chez la femme, ainsi qu'en cancérologie, on voit que la testostérone entre dans tous les chapitres de la pathologie.

INCONVÉNIENTS DE LA TESTOSTÉRONE.

Ceux-ci sont principalement dus aux propriétés hormonales de la testostérone :

— Son action virilisante est particulièrement indésirable chez la femme et chez l'enfant.

— Chez l'homme jeune, l'injection répétée d'un androgène peut déterminer une inhibition du fonctionnement testiculaire entraînant une atrophie de la glande.

— Enfin même chez l'homme âgé il faudra être très prudent, car son administration chez un individu présentant un cancer de la prostate peut être dangereuse.

Ce sont ces constatations qui ont conduit chimistes et biologistes à rechercher une substance présentant les mêmes propriétés extra-génitales que la testostérone et uniquement celles-ci : en fait « un androgène non virilisant ».

L'ANDROSTANOLONE ET SES DERIVES

Différents dérivés ont été utilisés pour lesquels on a cherché à amoindrir le plus possible l'effet virilisant. C'est ainsi que l'on a synthétisé : l'androsténédiol, le méthyl androstenediol, les dérivés de la Nor Testostérone (11, Nor, Testostérone ; méthyl 19, Nor Testostérone ; éthyl 19, Nor Testostérone...), mais ces corps ne sont pas entièrement satisfaisants, en particulier les derniers qui sont utilisés aux U.S.A. comme anabolisants protidiques mais qui présentent cependant une action progestative intense responsable soit d'hémorragies de suppression, soit de blocage de l'ovulation, et enfin qui sont freinateurs de la diurèse.

Ainsi malgré l'atténuation de leur pouvoir virilisant ces produits comportent néanmoins des inconvénients non négligeables.

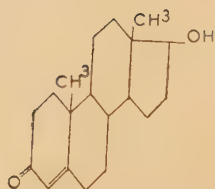
Avec l'Androstanolone ou Androstane 17 β ol, 3 One il semble que l'on soit parvenu à minimiser au maximum ces actions indésirables.

Les principaux dérivés utilisés sont :

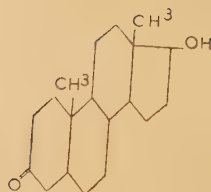
- l'androstanolone base
- le 17 α méthyl androstanolone.
- le Benzoate d'androstanolone.

L'ANDROSTANE 17 β OL 3 ONE.

Chimiquement très proche de la testostérone, il ne s'en différencie que par l'absence de double liaison C₄-C₅.



Testostérone

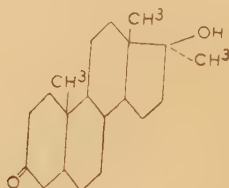


Androstanolone

Décrit en 1935 par BUTENANDT, TSCHERNIG et HANISCH [1], son point de fusion est 178°.

17 α MÉTHYL D'ANDROSTANE 17 β OL, 3 ONE.

Décrit en 1935 par RUZICKA, GOLDBERG et ROSENBERG [2].



17 α Méthyl d'androstanolone

Poids moléculaire 304,5.

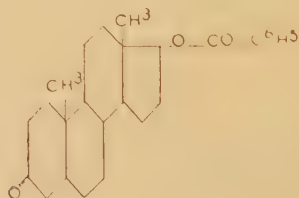
Point de fusion 192°.

C'est une poudre blanche microcristalline inodore.

Elle est soluble dans le chloroforme et l'acétate d'éthyle, peu soluble dans l'éther, insoluble dans l'eau.

BENZOATE D'ANDROSTANE 17 β OL 3 ONE.

Décrit par RUZICKA et GOLDBERG en 1935.



Benzoate d'androstanolone

Poids moléculaire 394,5.

Point de fusion 200°.

C'est une poudre blanche microcristalline inodore. Elle est soluble dans le benzène et le chloroforme, peu soluble dans l'acétate d'éthyle et les huiles végétales, insoluble dans l'eau et l'éthanol.

PRÉSENTATION ET VOIES D'ADMINISTRATION.

Les deux premiers dérivés se présentent en glossettes dosées à 0,025 gr. administrables par voie per-linguale (elles peuvent cependant être administrées par voie buccale chez l'enfant en particulier).

Le benzoate existe sous la forme d'ampoules injectables par voie intra-musculaire,
dosées à 0,010 gr. pour 1 cm³.

Bientôt existeront des ampoules dosées à 0,025 g. par cm³.



LES PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES DE L'ANDROSTANOLONE

L'étude des propriétés physiologiques de l'Androstanolone a donné lieu à de nombreux travaux aussi bien en France qu'à l'étranger. Celle-ci en a été faite chez l'animal et chez l'homme.

Nous envisagerons successivement :

- propriétés protéino-anabolisantes
- propriétés rénotropes ;
- propriétés anti-œstrogène et androgénoprogestative
- propriétés freinatrices hypophysaires
- propriétés corticotropes.

Quant aux propriétés psychotoniques dont la connaissance est récente, elles donneront lieu à un deuxième chapitre.

Nous nous référerons aux travaux de DIGONNET, CAHN, PIERRE et GEORGES [3] qui ont étudié chez le rat les propriétés de 4 dérivés de l'androstanolone :

- le 17, Benzoate d'Androstanolone
- l'Androstanolone base
- le 17 hydrobenzoate d'Androstanolone
- le 17 α méthyl Androstanolone.

1. — Pouvoir protéino-anabolique.

Ces auteurs utilisent des rats mâles de 110 g. intacts ou castrés de 10 jours, vivant dans des conditions identiques.

Les produits sont administrés par voie intra-musculaire ou per os.

Au bout de 14 jours ils pèsent :

1. — L'extenseur commun profond de la patte gauche
2. — Le rein gauche.
3. — Les vésicules séminales.

Les RÉSULTATS obtenus sont les suivants :

1° ACTION SUR LE MUSCLE :

a) *Chez l'animal intact :*

Le 17, Benzoate d'androstanolone entraîne :

- en intra-musculaire une augmentation de poids du muscle de 40 % ;
- per os, pas d'action.

b) *Chez l'animal castré :*

- en intra-musculaire, augmentation de 20 % du poids moyen du muscle.
- per os, augmentation de 16 %.

Les autres dérivés sont beaucoup moins actifs (sauf l'Androstanolone base qui possède aussi une action importante).

2° ACTION SUR LE REIN :

— chez l'animal normal, la meilleure action est due au benzoate d'androstanolone.

— par contre chez le rat castré elle est plus intéressante avec l'androstanolone base.

le 17 α méthyl d'androstanolone a aussi une certaine action.

Cette propriété rénотроpe a été particulièrement étudiée par les auteurs précités qui ont fait une série d'expé-

riences sur des lots de rates normales, castrées, hypophysectomisées, uni néphrectomisées, hydronéphrosées [4].

Ces travaux ont confirmé les précédents et montrent bien l'action rénотrophique de l'androstanolone.

Les auteurs concluent du regroupement des résultats que c'est l'Androstanolone base qui possède l'action la plus constante et la plus importante.

2. — Action anti-œstrogène.

Elle a été étudiée chez le mâle et chez la femelle [3, 4].

A. — CHEZ LE MALE :

Il y a six lots de rats de 150 g. traités, le premier par l'acide allénolique seul, à la dose de 1 γ par jour.

Les 4 autres par l'acide allénolique associé à un des 4 dérivés de l'androstanolone, et enfin un 6^e lot de témoins.

Les animaux sont sacrifiés au 11^e jour.

L'acide allénolique employé seul entraîne une augmentation de poids des vésicules séminales.

L'action anti-œstrogène des dérivés de l'androstanolone est mesurée par la pesée des vésicules séminales et des testicules ainsi que par l'examen histologique de ces deux organes.

De ces expériences les auteurs concluent que :

L'androstanolone base et le benzoate possèdent la plus faible action anti-œstrogénique.

Seul l' α méthyl androstanolone a une action importante.

L'étude histologique confirme les résultats et permet de distinguer l'effet anti-œstrogénique de l'effet androgénique.

B. — CHEZ LA FEMELLE :

Des rates adultes castrées depuis au moins 21 jours sont utilisées. Elles sont traitées comme dans les expériences chez le mâle par l'acide allénolique (1 γ par jour) associé à un dérivé de l'androstanolone.

Normalement l'administration d'un œstrogène associé à un androgène à une rate castrée provoque un effet progestatif sur les glandes de la muqueuse utérine et supprime l'atrophie vaginale. Cette action anti-œstrogénique peut donc être étudiée par l'examen des glandes utérines par l'aspect du vagin et par les frottis vaginaux.

Les résultats sont très variables selon la dose et le produit employé. Cela explique peut-être les résultats différents trouvés par Romani [5].

Il semble cependant que l'action progestative la plus marquée soit due à l'androstanolone base utilisée par voie intra-musculaire. L'effet anti-œstrogène le plus important se manifeste avec le 17 α méthyl androstanolone.

3. — Action freinatrice hypophysaire.

Elle est étudiée par la *méthode des parabioses*.

— Une rate impubère et une rate castrée sont unies par une anastomose membraneuse. On observe alors une hypertrophie des ovaires de la femelle intacte due à une hypersécrétion de F.S.H. par l'hypophyse du castrat. Par contre, l'hypersécrétion d'œstrogènes par l'animal intact ne freine pas l'hypophyse du castrat.

67 couples ont été utilisés.

Seul le castrat est traité, pendant 10 jours ; au lendemain de l'intervention il reçoit un des 4 dérivés de l'androstanolone les uns à dose faible 1 mg, d'autres à dose forte 6 mg.

Il existe aussi un lot de témoins qui reçoit des injections d'huile neutre.

RÉSULTATS :

— *Chez les témoins non castrés :*

On obtient une hypertrophie considérable des ovaires et de l'utérus.

— *Chez les témoins castrés* au contraire l'utérus est légèrement atrophique.

— Chez la rate castrée l'administration d'un des dérivés n'entraîne le plus souvent aucune modification.

— Chez la rate non castrée on observe une régression des ovaires.

Les dérivés les plus actifs sont l'hexahydrobenzoate d'androstanolone et l' α 17 méthyl androstanolone administrés par voie intra-musculaire.

Ces résultats (poids des ovaires) sont confirmés par l'histologie qui montre dans les cas où l'hypophyse n'exerce plus son action des follicules de de Graaf anovulaires et les corps jaunes sont inexistantes [6].

SCHOYMANS de Bruxelles observe en administrant du Benzoate d'Androstanolone 250 mg. une action gonatrophe activante (follicules kystiques, corps jaunes hypervascularisés, interstitielle hypertrophiée). Aux doses de 500 mg. une action fortement antigonadique.

Donc une action amphotrophe.

4. — Action corticotrophe.

Les expériences ont porté sur une centaine de rats mâles pesant 60 grammes, soit normaux, soit hypophysectomisés.

On leur administre de l'acétate de cortisone en suspension à la dose de 1,25 mg./jour par voie sous-cutanée. En même temps, on leur injecte de l'androstanolone base en suspension aqueuse à la dose de 1 mg./jour (les expé-

riences ont aussi été faites avec des dérivés de l'androsté-nédiol).

Au bout de 8 jours on sacrifie les animaux et on pèse leurs surrénales.

RÉSULTATS :

La cortisone administrée seule entraîne une atrophie des surrénales de 36 % par rapport aux témoins.

L'androstanolone base administrée *seule* pendant le même temps provoque une légère diminution de poids peut-être due à l'accroissement pondéral du corps.

Si l'on administre conjointement cortisone et androstanolone, on remarque que ce dernier corps n'empêche pas l'atrophie surrénale aussi bien chez l'animal normal que chez l'animal hypophysectomisé (ceci est confirmé par l'étude histologique de la glande).

Par contre si l'on pratique un test de Thorn l'androstanolone provoque une chute notable des éosinophiles chez l'animal normal et hypophysectomisé.

D'autre part, l'androstanolone base posséderait même une certaine action A.C.T.H.-like.

Toutes ces expériences faites chez l'animal montrent qu'il s'agit donc d'un produit qui :

- provoque un gain de poids portant surtout sur le muscle ;
- est protecteur du parenchyme rénal ;
- possède une action anti-œstrogène sans action androgène ;
- freine la sécrétion ante-hypophysaire.

L'étude comparée des différents dérivés de l'androstanolone, fait remarquer que ceux-ci n'ont pas une action absolument identique. Ceci expliquerait peut-être, dans une certaine mesure que les résultats obtenus en clinique humaine ne soient pas toujours concordants.

UTILISATION DES DERIVES DE L'ANDROSTANOLONE EN CLINIQUE

En dehors de son application en psychiatrie qui fera l'objet d'un chapitre spécial, deux propriétés de l'androstanolone sont utilisées en thérapeutique :

- propriétés protéino-anabolisantes surtout
- propriétés endocriniennes.

Nous envisagerons successivement ces deux applications.

1. — Action protéino-anabolisante.

Ce n'est qu'en 1946 que KOTCHAKIAN fit mention de cette propriété du stéroïde [8].

En 1950, PEARSON MAC GAVACK et WEISSBERG [9, 11] utilisèrent l'androstanolone chez le vieillard [19]. Depuis de nombreuses publications ont été faites sur l'utilisation de ce produit, les avantages et les inconvénients des différents dérivés et leurs incidences sur l'équilibre du milieu intérieur.

L'administration de ce stéroïde entraîne une *augmentation de poids*. Cette qualité l'a fait utiliser chez des groupes très divers de malades :

— chez le vieillard, on peut citer les travaux de PEARSON et ses collaborateurs, de WATKIN, PARSONS, YIENGAT et SCHOCK [12], de VAGUE [18], CARETTE [14], de GONNARD et ses collaborateurs ;

chez les prématurés par CHAPPAZ [16] à la maternité de Reims ;

— chez les tuberculeux pulmonaires : publication de VIALIER, BIOT et TASSIN [17].

— chez différents groupes d'autres malades : cancéreux, cardiaques, cirrhotiques... en bref chez tous les dénutris et amaigris (même dans les cas de maigreur constitutionnelle). Des travaux ont été publiés par BLUM [18], GONNARD et ses collaborateurs, ROMANI [15], SAINTIN [19], MOMBELET [20]...

Dans tous ces travaux on peut noter les mêmes résultats :

— une *augmentation de poids* qui est rapide, brutale même, dont l'importance diffère cependant selon les auteurs.

— une *augmentation de l'appétit* entraînant une consommation accrue des protéines, même chez des malades chez lesquels on notait auparavant un dégoût pour la viande.

— une *amélioration de l'état général* avec sensation de mieux être, s'accompagnant d'*euphorie*.

Les doses utilisées ont été très variables : chez le nourrisson, CHAPPAZ administre 1/3 de comprimé à 0,025 g. par jour. Chez l'adulte les doses varient de 0,025 à 0,200 g. selon les cas, en général, on utilise 0,050 g. par jour par voie buccale ou intra-musculaire. Les dérivés les plus employés sont :

— l'androstanolone base : per os

— la 17 α méthyl d'androstanolone per os

- le benzoate d'androstanolone injectable.

L'étude de l'action de l'androstanolone sur le milieu intérieur va permettre de montrer l'action protéino-anabolisante du produit.

Le dosage des protéines du sérum sanguin a été parti-

entièrement bien étudié par BLUM. Cet auteur a fait porter ses observations sur deux hommes et cinq femmes auxquels il administre 100 mg. d'androstanolone par jour pendant 15 jours.

Il prélève à chaque sujet, à jeûn, 2 cm³ de sang pour pratiquer une électrophorèse la veille et le dernier jour de la cure. Il note :

- une augmentation du taux des albumines
- une diminution des globulines portant sur toutes les fractions.
- une augmentation du rapport $\frac{SA}{SG}$ qui est en moyenne de 27,4 %
- les glycoprotéines par contre ne sont pas influencées.

Pour GONNARD, LEFRANC et leurs collaborateurs, les résultats sont moins nets. Ces auteurs concluent cependant que les rapports $\frac{SA}{SG}$ normaux ou supérieurs à la normale sont abaissés sous l'influence du traitement, tandis que les rapports bas sont relevés.

Pour ROMANI, il y a une nette différence entre les résultats recueillis chez les sujets normaux et pathologiques ; chez les premiers, les protides sanguins ne seraient pas modifiés alors que chez les seconds on retrouverait les mêmes variations qui ont été mentionnées par les autres auteurs.

La diurèse, pendant la cure d'androstanolone a fait aussi l'objet d'études aussi bien au point de vue qualitatif que quantitatif. En effet on pouvait se demander devant ces augmentations de poids entraînées par le produit, s'il ne s'agissait pas d'une rétention hydrique provoquée par le stéroïde ; il semble qu'il n'en soit rien, car la plupart

des auteurs notent une *augmentation de la diurèse* (dans 2/3 des cas pour GONNARD et ses collaborateurs). Cette action est rapide, plus ou moins marquée selon les cas, elle serait d'autant plus importante qu'il existait une rétention hydrique, avant l'administration du produit.

ROMANI cite le cas d'une cirrhose alcoolique dont le volume de la diurèse qui était de 750 cm³ primitivement passa à 1.350 cm³ après une cure de 10 jours de 150 mg. d'androstanolone par jour ; une deuxième cure porta cette diurèse à 2.500 cm³ et enfin une troisième à 3.250 cm³ par jour. En même temps l'ascite et les œdèmes disparaissaient.

Bien que la quasi unanimité soit faite sur l'action diurétique de l'androstanolone, il faut signaler que les Américains WATKIN, YIENGST PEARSON [12] auraient vu survenir des œdèmes chez des vieillards à la suite du traitement. Cependant ces remarques n'ont pas été confirmées par d'autres auteurs. Il a cependant été signalé dans quelques cas un certain degré de polydypsie qui doit rester présent à l'esprit quand on veut interpréter l'importance et la signification d'un accroissement de la diurèse.

Cette diurèse n'est pas uniquement aqueuse ; elle s'accompagne d'une *diminution de l'élimination de l'azote urinaire* que signalent tous les auteurs. Cette action est la traduction de l'anabolisme protidique puisque le taux de l'urée sanguine n'augmente pas.

Enfin cette diurèse s'accompagne d'une *fuite des ions Cl⁻ et Na⁺* apparaissant au bout de 3 ou 4 jours de traitement (ROMANI) et qui persiste même lorsqu'on institue un régime n'apportant pas plus de 2 grammes de ClNa par jour. Par contre l'élimination du potassium n'est pas influencée. Cette action originale sur les mouvements de l'eau et des électrolytes de l'organisme différencie bien l'Androstanolone des autres androgènes et en fait une thérapeutique qui pourrait se révéler intéressante dans les rétentions hydriques, surtout si celles-ci s'accompagnent d'un syndrome de dénutrition (cirrhoses, œdèmes de carence), mais peu d'observations en ont été publiées jusqu'à ce jour.

2. — Action endocrinienne de l'Androstanolone.

Nous allons envisager successivement sous l'angle clinique :

- 1° Action non virilisante de l'androstanolone ;
- 2° Action anti-œstrogène ;
- 3° Action freinatrice hypophysaire.

1° ACTION NON VIRILISANTE DE L'ANDROSTANOLONE.

Cette action a été soulignée par tous les auteurs, car c'est le principal avantage que ce produit présente sur la testostérone et ses dérivés.

L'androstanolone employée chez des femmes en pleine activité génitale aussi bien que chez des femmes ménopausées et chez des nourrissons n'a jamais entraîné de signe de virilisation, ni d'hirsutisme aux doses employées (FÉRIN, FLAMAND, MATHIS [21], BLUM...).

FLAMAND cependant a relevé quelques cas d'acné apparus avec des doses de 20 mg. par jour mais cédant aussitôt que les doses sont ramenées à 10 mg. par jour. Ces cas sont rares cependant.

Quant à l'*action sur la libido*, elle est nulle pour les auteurs belges et français, les Américains (WATKIN, PARSONS, YIENGST et SHICK) étudiant l'action du produit chez des vieillards remarquent au contraire une augmentation de la libido (peut-être est-elle due à l'euphorie et à l'amélioration très nette de l'état général ?).

En fait, il semble que l'androstanolone normalise l'excitation sexuelle.

Enfin il existe une légère augmentation des 17 *cétostéroïdes urinaires* alors que l'excrétion des 11 oxy et 17 hydroxy-stéroïdes reste inchangée (WATKIN et coll., GONNARD, ROMANI...).

2° ACTION ANTI-ŒSTROGÈNE.

Ici encore les résultats obtenus par différents auteurs ne sont pas concordants. Dès 1952, FLAMAND, SIMON et SPEHL [22] traitent des syndromes hyperfolliculiniques par le benzoate d'androstanolone à la dose de 25 mg. par jour, par voie per-linguale, du 4^e au 14 jour du cycle. Ils obtiennent de très bons résultats dans 95 % des cas, prouvés par le laboratoire.

Les biopsies d'endomètre montrent la transformation d'images d'hyperplasie glandulokystique ou d'hyperfolliculine en images normales.

Les frottis vaginaux révèlent une diminution très nette de l'indice acidophile et de l'indice caryopictique.

D'autre part, DEMOL DE GAND [33] utilise largement l'androstanolone avec de bons résultats dans différents syndromes gynécologiques : dysménorrhées essentielles, métrorragies secondaires à un fibrome ou une fibromatose utérine, troubles de la ménopause [24]. Mais s'agit-il d'une action anti-œstrogène ou freinatrice hypophysaire ?

Les autres auteurs n'accordent que peu d'importance à ce phénomène.

Pour FÉRIN [25], l'androstanolone n'influence pas la fonction ovarienne. Chez les femmes traitées, la courbe de température reste biphasique, l'examen du col de l'utérus au spéculum montre une glaire bien filante, les frottis vaginaux traduisent la persistance d'un effet œstrogène.

De même pour MATHIS, GAYON, BLUM, les frottis vaginaux restent identiques à ce qu'ils étaient avant le traitement. Les autres auteurs utilisant l'androstanolone dans un but psychiatrique ou comme anabolisant protidique n'ont jamais signalé d'action nette sur la menstruation. Certains auraient cependant remarqué un retard de règles chez les femmes jeunes, même à de faibles posologies, ce qui pourrait conduire à préconiser dans ces cas la prescription du médicament uniquement dans la 2^e moitié du cycle pour éviter un éventuel blocage de l'ovulation si

tant est que l'on puisse imputer à ce mécanisme la cause du retard observé.

3° ACTION FREINATRICE HYPOPHYSAIRE.

Cette propriété n'a encore reçu que peu d'applications ; il faut cependant signaler l'utilisation de ce stéroïde dans le traitement des cancers du sein en particulier aux Etats-Unis [26, 27, 28] avec, semble-t-il, des résultats encourageants superposables à ceux que l'on obtient avec la testostérone.

ACTION PSYCHOTONIQUE DE L'ANDROSTANOLONE

Dans les différents travaux publiés sur l'androstanolone, on retrouve ce même effet sur le psychisme :

- disparition de l'asthénie ;
- sensation de mieux-être ;
- euphorie...

De nombreux auteurs l'ont signalé :

WATKINS, PEARSONS, YIENGST SHOCK [12], entre autres aux Etats-Unis ;

FÉRIN [25], BLUM [18], MOMBELET [20], SAINTIN [19], en France.

De même, nous avons pu observer, dans les quelques cas que nous avons traités par l'androstanolone, ce même effet euphorisant avec sensation de bien-être dans la plupart de nos observations avec parfois même une véritable transformation psychique.

Cet effet n'est d'ailleurs pas propre à l'androstanolone et avait déjà été signalé à propos de la testostérone qui a même été utilisée en psychiatrie (Travaux de BARUK, BINET, BARAHAL, HAFFNER...).

De l'observation de cette action sur le psychisme associée à l'action anabolisante de l'androstanolone, Madame COSYNS-DURET a été amenée à utiliser ce produit à l'Institut de Psychiatrie de Bruxelles en 1956.

LES TRAVAUX DE MADAME COSYNS-DURET [29].

Madame COSYNS-DURET utilise des glossettes de méthyl androstanolone dosées à 25 mg., 1 glossette par jour pen-

dant la première semaine, puis une dose d'entretien de 25 mg. tous les 2 jours.

L'étude a porté sur plusieurs groupes de malades :

1° 3 hommes de plus de 60 ans, déprimés, amaigris ; rapidement on remarque une transformation du psychisme qui dépasse largement l'amélioration de l'état général. L'auteur note en particulier un changement extrêmement favorable de l'affectivité. A l'époque de la publication, l'amélioration se manifestait depuis plus de 6 mois avec une dose d'entretien de 50 mg. par semaine.

2° 2 femmes atteintes de mélancolie avec idée de suicide :

Dès la première semaine, l'état des 2 malades s'améliore et l'on aboutit à une guérison.

3° 4 femmes présentant un syndrome mélancolique ayant résisté à une série d'électrochocs pratiqués 3 ou 4 semaines auparavant.

L'amélioration est très nette et 2 de ces malades reprennent leur travail.

4° 3 cas de névrose obsessionnelle (1 femme et 2 hommes).

On aboutit à une amélioration de l'état thymique, mais cependant l'état obsessionnel persiste.

5° Dans 4 cas d'agoraphobie, le succès est plus ou moins net selon les cas.

6° Plusieurs psychasthéniques ont été traités avec succès.

7° Les névropathies, par contre, n'ont été que peu influencées par le traitement, malgré une nette amélioration de l'état général.

A la suite de ces observations, Madame COSYNS-DURET conclut que l'action de la méthyl androstanolone sur l'affectivité des malades est incontestable. Les indications de choix en sont les états dépressifs et mélancoliques. Les résultats

obtenus avec ce produit étant identiques à ceux que l'on note avec les électrochocs. (Le produit a été actif même dans des cas ayant résisté à la sismothérapie (3^e groupe d'observations).

D'autre part il faut souligner que Madame COSYNS-DURET n'a observé sur les quelques 40 malades traités aucun effet défavorable et en particulier aucune action virilisante chez la femme.

A la suite de la publication de ces travaux, d'autres cliniciens ont utilisé l'androstanolone en psychiatrie. Parmi les travaux publiés on peut noter en particulier ceux de René HELD [30].

Celui-ci utilise plusieurs dérivés : le benzoate d'androstanolone injectable. Le méthyl androstanolone et l'androstanolone base en glossettes.

Ainsi sont traitées, de *façon ambulatoire*, 10 cas de dépressions névrotiques, 3 andropauses, 2 ménopauses, 5 cas divers d'hommes et de femmes entre 25 et 40 ans.

Le produit n'a cependant pas été utilisé seul ; il était associé à des neuroleptiques, des décontracturants, des chocs, électronarcose, et à la psychothérapie.

L'auteur conclut que tous les malades ont repris du poids, tous ont paru améliorés. De plus l'androstanolone paraît sensibiliser le malade aux traitements classiques rendant ceux-ci efficaces et d'action plus rapide.

EXPERIMENTATION ANIMALE

Contrairement à ce qui se passe habituellement, l'expérimentation animale a suivi l'expérimentation humaine. Cette étude de l'action de l'androstanolone sur le système nerveux central est due surtout à un groupe de physiologistes, parmi lesquels : CAHN, HÉROLD, DUBRASQUET, ALANO, BURET, BARRÉ.

Des expériences ont été faites pour montrer le pouvoir protecteur de la méthyl androstanolone, vis-à-vis de plusieurs poisons du système nerveux central agissant à des niveaux différents [31].

L'animal utilisé est la souris mâle. La valeur thérapeutique du produit est jugée à la fois sur la protection vitale de l'animal et sur l'action anticonvulsivante.

La STRYCHNINE provoque des convulsions dues à son action anticholinestérasique. A la dose de 2 mg./kg., elle est mortelle dans 100 % des cas. Si l'on administre de la méthyl androstanolone à la dose de 5 mg./kg./j. pendant les 10 jours ayant précédé l'intoxication, 75 % des animaux seulement meurent *sans avoir présenté de convulsions*.

La PICROTOXINE agit au niveau de la région bulbo-médullaire. A la dose de 7,5 mg./kg. on a 100 % de morts. Chez les animaux préparés par l'androstanolone, le taux de mortalité fut de 75 % et les convulsions moins importantes.

Le CARDIAZOL [32] est particulièrement intéressant car il agit à l'étage cortical. La dose létale 100 % est de 150 mg./kg. Chez les animaux traités il n'y a pas eu de survie mais les crises furent sensiblement atténuées. Il en est de même dans l'intoxication par la nicéthamide.

Dans des expériences sur le lapin, ces auteurs ont montré que la méthyl androstanolone pouvait avoir une certaine action préventive en diminuant le nombre et la durée des crises. Mais si le stéroïde est administré alors que la crise est déclanchée, il s'avère incapable d'entraver les troubles cliniques.

La TRÉMORINE provoque un syndrome parkinsonien. La méthyl androstanolone entraîne une diminution importante du tremblement, une disparition de la sialorrhée ainsi qu'une baisse légère de la mortalité.

Les propriétés anticonvulsivantes de l'androstanolone ont amené les auteurs à rechercher s'il existait une synergie entre ce corps et les barbituriques [33].

Dans une série d'expériences sur des rats mâles auxquels a été administré par voie sous-cutanée de la méthyl androstanolone à la dose de 7 mg./kg. pendant 10 jours. On administre le 11^e jour à ces animaux 20 mg. de Nembutal par kg. de poids.

On observe alors une prolongation de la durée de la narcose par rapport aux témoins variant entre 30,9 % et 58,2 %. Par contre les expériences faites 10 jours après cessation du traitement par la méthyl androstanolone ne montrent aucune différence avec les témoins.

En plus de l'observation clinique de l'action antagoniste de l'androstanolone vis-à-vis des poisons convulsivants, ces auteurs ont pratiqué chez les animaux des électroencéphalogrammes.

Chez le lapin, l'administration quotidienne pendant 15 jours de méthyl androstanolone per os, augmente fortement la dose de cardiazol nécessaire pour déclencher des troubles électriques bilatéraux. Par contre elle n'a que peu d'action lors de l'injection d'une dose massive de cardiazol et ne raccourcit pas le délai de retour à la normale de l'électroencéphalogramme [33].

Ceci confirme ce qui avait été observé cliniquement et montre l'action uniquement préventive de l'androstanolone vis-à-vis de l'intoxication par le Cardiazol.

D'autres études électroencéphalographiques ont porté sur l'intoxication par l'acide lysergique.

Dans le cas de l'intoxication chronique par le L.S.D., l'injection quotidienne au lapin de 50 γ par kg. de poids pendant 15 jours de L.S.D. provoque dans 85 % des cas l'apparition d'ondes très amples (100 volts environ) de fréquence assez lente (5 à 7 c/s) et de petites ondes rapides de 30 c/s.

Celles-ci apparaissent à partir du 8^e jour du traitement et peuvent persister 6 jours après son arrêt.

Les expérimentateurs observent que la méthyl androstanolone à la dose de 12,5 mg./kg. est très efficace préventivement et curativement, par contre le benzoate d'androstanolone, s'il s'oppose totalement à l'apparition d'ondes anormales lorsqu'il est administré préventivement se révèle inefficace lorsque celles-ci sont apparues.

Dans le cas de l'intoxication aiguë par le L.S.D. à la dose de 50 gamma par kg. par voie intra-veineuse, on voit apparaître sur l'électroencéphalogramme un tracé rapide et très peu ample ; le niveau d'électrogenèse diminue rapidement et reste stable pendant au moins une heure. L'administration préventive de méthyl androstanolone (15 jours auparavant en solution huileuse) est sans effet.

On pourra remarquer que dans ce deuxième groupe d'expériences avec l'acide lysergique on aboutit aux mêmes conclusions qu'avec l'intoxication par le Cardiazol.

Mais par quel mécanisme et à quel niveau se produit cette action antagoniste de l'androstanolone vis-à-vis des poisons du système nerveux ? Là encore nous allons nous référer aux travaux de la même équipe de chercheurs qui ont étudié le métabolisme du cerveau intoxiqué et traité par l'androstanolone [34, 35].

Successivement seront étudiés :

— les effets du méthyl androstanolone sur le métabolisme normal ;

- les effets du méthyl androstanolone sur le métabolisme du cerveau intoxiqué par l'acide lysergique ;
- les effets du Cardiazol sur le métabolisme des animaux prétraités par méthyl androstanolone.

1° EFFETS DU MÉTHYL ANDROSTANOLONE SUR LE MÉTABOLISME DU CERVEAU NORMAL.

Les expériences sont pratiquées sur des lapins vigils. Il y a 2 groupes : un groupe de témoins et un groupe recevant de la méthyl androstanolone à la dose de 12,5 mg. par kg./jour pendant 14 jours, soit par voie intra-musculaire, soit per os.

Les animaux étant éveillés, seul le choc opératoire a un effet « stressant » sur le système nerveux.

Chez les animaux témoins.

— Il y a une consommation en hydrates de carbone équivalant à 328 mg. par minute (transformés en glucose qui se combine aux carbonates).

- libération de phosphates ;
- consommation en potassium ;
- libération de sodium ;
- mobilisation des protéines : gluco, phosphoprotéines, et protéolipides.

Chez les animaux traités par la méthyl androstanolone :

- le débit cérébral n'est pas modifié ;
- la consommation en glucose est réduite ;
- il y a production d'acide lactique ;
- consommation cérébrale en phosphates inorganiques, sodium et potassium ;
- la mobilisation des protéines est accrue.

2° EFFETS DU MÉTHYL ANDROSTANOLONE SUR LE MÉTABOLISME DU CERVEAU INTOXIQUÉ PAR L'ACIDE LYSERGIQUE.

Le diéthylamide de l'acide lysergique est administré à la dose de 50 gamma/kg. par jour pendant 14 jours par voie sous-cutanée à des lapins.

On observe :

- un ralentissement du débit cérébral (de 60 % environ) ;
- une réduction de la consommation de glucose ;
- une consommation en hexoses monophosphates et lactates ;
- la production en phosphates est très modérée ;
- une production en pyruvates ;
- les mouvements du Na et K se font à l'inverse des témoins ;
- il y a mobilisation des protéines.

Si l'on administre en même temps au lapin de l'acide lysergique et de la méthyl androstanolone (12,5 mg./kg./jour) soit sous forme injectable soit par voie orale, on observe que :

- le débit cérébral revient à la normale ;
- la consommation en phosphates inorganiques redevient aussi normale (il y a donc une reconstitution des stocks de phosphates) ;
- cependant la fuite du K persiste.

De la même façon des expériences ont été pratiquées sur des lapins intoxiqués par du Cardiazol administré par voie intra-veineuse de manière à provoquer chez ces animaux une crise d'épilepsie. Un autre lot de lapins subit préventivement une cure de méthyl androstanolone à la dose de 12,5 mg. par kg. et par jour pendant 14 jours [35].

Les résultats semblent moins nets que dans les expériences utilisant l'acide lysergique.

On voit donc d'après ces expériences que l'androstanolone a une action directe sur les cellules cérébrales ;

elle agit sur la circulation sanguine cérébrale, sur le métabolisme du glucose, des phosphates, de l'acide lactique, des pyruvates sur les mouvements des protéines et des ions Na et K. De plus elle interviendrait dans les systèmes enzymatiques de respiration cellulaire [36].

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

Au terme de cette étude sur ce nouveau stéroïde de synthèse nous avons voulu juger par nous-même son action thérapeutique.

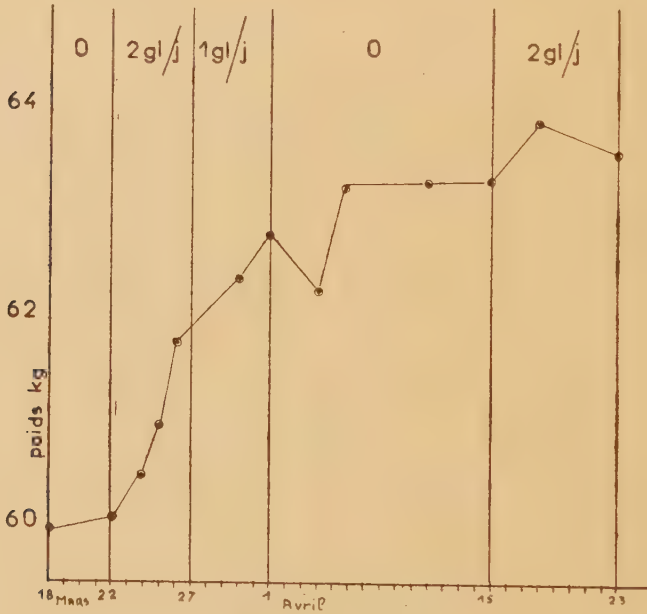
Nos quelques observations sont cependant bien « légères », les examens de laboratoire, les courbes de diurèse manquent le plus souvent. Cependant les résultats obtenus semblent dans la majorité des cas confirmer ceux qui ont été publiés.

Observations.

OBSERVATION N° 1. — BOU... 23 ans.

Entre dans le service le 7-1-58.

Asthénique prostré au fond de son lit, ne se levant pas pour prendre ses repas. Il ne répond aux questions que par monosyllabes.



Bou... 23 ans

Primo infection sans tuberculose évolutive. Traité par calcium vitamine C et D sans amélioration.

Le 22-1-58 on commence l'administration de méthyl androstanolone à la dose de 2 glossettes par jour.

Le malade est transformé dès le 2^e jour du traitement, il se lève, prend ses repas à table, il parle.

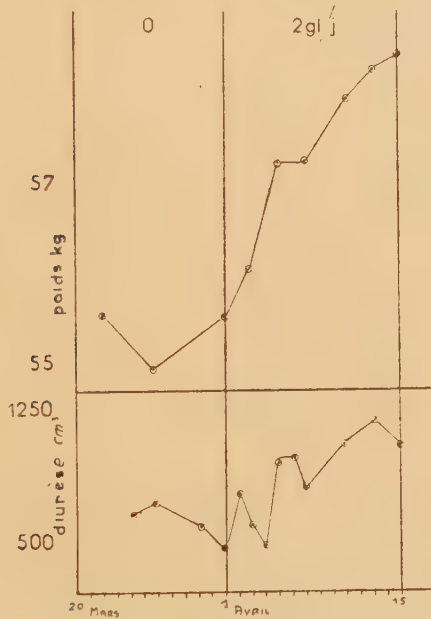
Gain de poids comme le montre la courbe : 3 kg. en 12 jours.

On peut remarquer que lors de l'arrêt de la médication le poids reste stationnaire. La courbe remonte lorsque le médicament est de nouveau administré.

OBSERVATION N° 2. — YAY... 28 ans.

Hospitalisé pour des rhumatismes articulaires.

Il s'agit d'un garçon maigre et adynamique auquel on décide d'adjoindre au traitement par la Δ cortisone, 2 glossettes de



Yay... 28 ans ♂

méthyl-androstanolone. Dès le lendemain de la première administration l'effet psychique est très marqué.

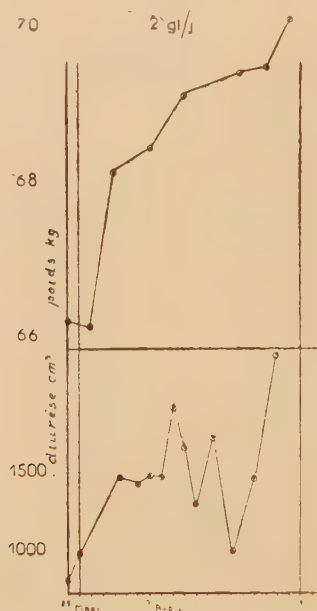
- gain de poids : 3 kg. en 14 jours ;
- augmentation parallèle de la diurèse.

Remarque :

Les 1, 2 et 3 avril le malade recevant 5, 4 et 3 comprimés de Δ cortisone, il avait été mis à un régime sans sel : or ces 3 jours là, la diurèse est très réduite : 800, 600, 500 cm³.

OBSERVATION N° 3. — SOL... 22 ans.

Ce malade a été longuement traité dans notre service pour des abcès pulmonaires (probablement tuberculeux surinfectés). Il était très amaigri.



SOL... 22 ans

A la convalescence, on décide un traitement par le méthyl androstanolone : 2 glossettes par jour.

Le malade avait repris 3 kg. le mois précédent.

- gain de poids : 4 kg. 700 en 18 jours ;
- augmentation de la diurèse ;
- action psychotonique très marquée ; excitation.

OBSERVATION N° 4. — DE COM..., 50 ans.

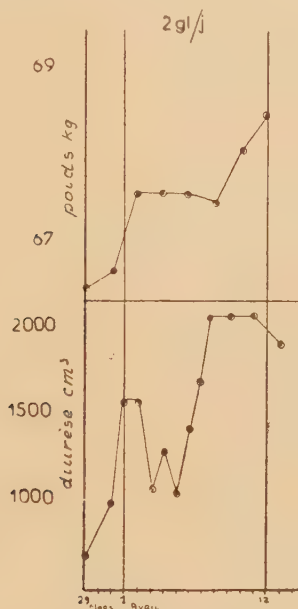
Homme très fatigué, asthénique. Souffrant de lombalgies (lombarthrose). Traité par Soufre, Iode, Salicylate. Diminution des douleurs.

Au bout de 8 jours, on adjoint 2 glossettes de méthyl androstanolone par jour pendant 12 jours,

Les douleurs disparaissent complètement. Le malade est plus sociable et commence à se lever.

— Gain de poids : 1 kg. 800 en 12 jours.

— Action très nette sur la diurèse.



De Com... 50 ans

OBSERVATION N° 5. — SAL... 24 ans.

Homme très maigre, hospitalisé pour des « écrouelles », traité par P.A.S. et Rimifon depuis un mois en plus du traitement local.

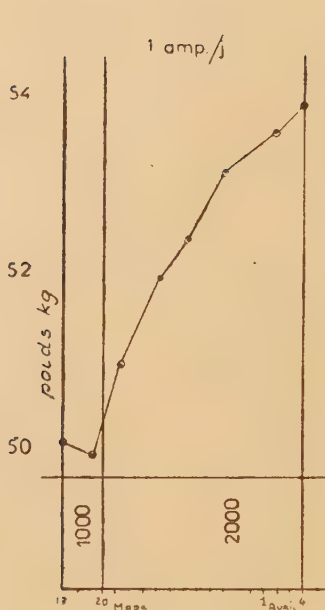
— Très calme, docile, un peu triste.

— On lui administre du benzoate d'androstanolone injectable à partir du 20-3-58.

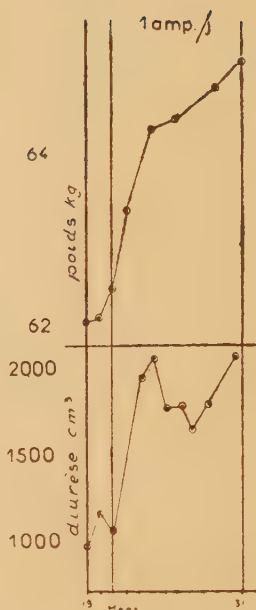
— Gain de poids : 3 kg. 400 en 13 jours.

— La diurèse a doublé de volume.

Le malade est euphorique et même un peu excité.



Sal... 24 ans ♂



Hab... 28 ans ♂

OBSERVATION N° 6. — HAB... 28 ans.

Malade hospitalisé pour des troubles digestifs auxquels n'a été trouvé comme étiologie qu'une parasitose intestinale (trichocéphales).

Revendicateur, jamais content, réclamant des piqûres, on lui administre du benzoate d'androstanolone injectable, 1 ampoule par jour.

Dès le lendemain le malade est beaucoup plus docile.

— Gain de poids : 2 kg. 600 en 10 jours.

— Action diurétique très marquée.

OBSERVATION N° 7. — FEK... 32 ans.

Entre dans le service en état de mal asthmatique. La crise étant jugulée nous conservons la malade à l'hôpital en attendant les résultats des examens pratiqués. Cette personne désirant pren-

dre du poids (elle pèse 48 kg. pour 1 m. 72) nous lui administrons du méthyl androstanolone, 2 glossettes par jour.

Le 21-2-58	48 kg.
Le 24-2-58	49 kg. 200
Le 26-2-58	50 kg. 100

soit 2 kg. 100 en 5 jours.

Cette femme étant partie nous n'avons pu poursuivre l'observation.

OBSERVATION N° 8. — Nous voulons consigner ici l'observation d'un médecin qui, après une grippe très asthénisante, prit de la méthyl androstanolone, 2 glossettes par jour.

— Il constate une action tonique très nette avec euphorie et sensation de bien être et une certaine excitation sexuelle.

— Un gain de poids de 2 kg. en 6 jours.

— Une action diurétique débutant 3 h. après l'administration du produit et plus marquée au début du traitement.

OBSERVATION N° 9. — GUY..., 35 ans.

Ascite dont l'origine n'a pas été retrouvée. Cette malade est traitée depuis plusieurs années dans différents hôpitaux.

A son entrée dans le service l'épanchement doit être évacué tous les 10 jours : 16 à 18 litres, malgré le traitement par vitamines, plasma, diurétiques, Delta cortisone, sans résultat. L'état général est mauvais, la diurèse oscille autour de 400 à 500 cm³.

Traitement commencé le 2-2-58 par :

— Novurit, 2 par semaine.

— chlorure ammonium 8 c/j. les jours intermédiaires.

— méthyl androstanolone 4 glossettes par jour.

L'amélioration psychique est très nette (plus de crise de dépression qu'elle présentait avant le traitement : pleurs, découragement...).

L'épanchement est reconstitué plus lentement.

Le 12-2-58 on arrête le Novurit.

On évacue seulement 10 litres d'ascite.

L'appétit est meilleur, la malade se lève.

Le 22-2-58, sans diurétique, évacuation de 8 litres d'ascite.

L'état général se maintient.

Le 4 mars : 8 litres.

Taux de protides :

	SA	30,6	
Le 29-1-58 : P.T. 57 gr. 2	SG	26,6	$\frac{30,6}{26,6} = 1,15$
	SA	30,9	
Le 8-2-58 : P.T. 63 gr. 8	SG	32,9	$\frac{30,9}{32,9} = 0,93$
	SA	39,4	
Le 19-2-58 : P.T. 57 gr.	SG	22,6	$\frac{39,4}{22,6} = 1,52$

Il semble y avoir augmentation du rapport $\frac{SA}{SG}$ sans augmentation du taux des protides totaux.

En conclusion, grosse amélioration de l'état général et du psychisme. Diminution nette du volume de l'ascite.

OBSERVATION N° 10. — PIE... 76 ans.

Hypertendue, pression artérielle, maximum 22 à 26 cm./hg. malgré un traitement par Sarpagan 4 c/j depuis 2 mois.

Malade, triste, déprimée, anorexique.

— On ajoute au traitement du benzoate d'androstanolone, 1 injection par jour.

— Le psychisme ne s'améliore pas de façon sensible, mais la tension artérielle se stabilise autour de 18 de pression maxima au bout de 3 jours et se maintient pendant les 10 jours de traitement. Lors de sa sortie 8 jours après le traitement, la tension artérielle s'est maintenue au même taux.

OBSERVATION N° 11. — SPA... 66 ans.

Entre le 12-1-58, après un ictus. Psychisme très ralenti. Adynamisme.

Tension artérielle labile. La pression maxima oscille entre 18 et 26 cm./Hg.

— Traitement par Serpasil 3 c/J.

Acécoline papavérine.

— peu d'amélioration.

Le 23-1-58, on ajoute au traitement du benzoate d'androstanolone, 2 injections par jour pendant 4 jours, puis une par jour.

La tension artérielle se stabilise autour de 14 à 15 cm./Hg. de pression maxima.

L'appétit est bien meilleur. Au bout de 4 jours, la malade est plus éveillée, son faciès est plus animé, elle se lève pour s'asseoir dans un fauteuil et parle avec ses voisins.

Le 5-2-58 : sort de l'hôpital très nettement améliorée au point de vue psychique, plus gaie et plus active. Sa tension artérielle se maintient autour de 15 cm./Hg. de pression maxima.

OBSERVATION N° 12. — I.E.M..., 20 ans.

Fracture du crâne avec hémiplégie en octobre 1957.

Actuellement : hémiplegique présentant des escarres, extrêmement maigre, ne prononce que quelques monosyllabes. Psychisme infantile.

Le 1-2-58 : benzoate d'androstanolone : 1 ampoule par jour pendant 8 jours.

Aucun résultat ni sur le psychisme, ni sur les escarres.

Après 8 jours d'arrêt, nouveau traitement. On note une plus grande vivacité du regard, une amélioration de l'appétit, un début de cicatrisation des escarres. Et surtout le malade prononce quelques mots.

Nouvelle cure de 10 jours. Très grosse amélioration psychique, le malade parle, fait des phrases et déclare qu'il veut guérir pour quitter l'hôpital.

Les escarres sont presque cicatrisées.

OBSERVATION N° 13. — SOL..., 40 ans.

Arthrite gonococcique du poignet traitée par antibiotiques : pénicilline, streptomycine et immobilisation.

Amélioration mais le malade conserve un œdème et des douleurs : traité par testostérone et Delta cortisone.

Du 14-1 au 12-2 : L'amélioration se poursuit, mais les douleurs persistent. D'autre part il s'agit d'un malade jamais content, revendicateur.

Le 8-2-58, on lui administre du méthyl androstanolone : 1 glossette par jour. Dès le lendemain, le malade ne se plaint plus, il est gai et réclame sa sortie. Il sort 4 jours après très amélioré.

OBSERVATION N° 14. — GRAN..., 47 ans.

Troisième hospitalisation pour greffe cutanée d'un ulcère de jambe.

— Traité par : Hormone somatotrope.

— vitamines B₁₂, B₆, B₁.

— méthyl androstanolone : 1 glossette par jour pendant 15 jours.

— Cicatrisation et prise de la greffe.

Lors des deux premières hospitalisations le même traitement avait été institué à l'exclusion de l'androstanolone.

OBSERVATION N° 15. — BL..., 65 ans.

Psychose dépressive. Mélancolie avec idée de suicide.

Le 4-2-58 : on administre androstanolone injectable : 1 ampoule par jour.

Le 12-2-58 : aucun résultat : on administre 2 ampoules par jour.

Le 14-2-58 : légère amélioration, les propos sont plus cohérents.

Le 16-2-58 : 3 injections par jour, amélioration très nette, la malade est actuellement très consciente.

Le 1-3-58 : l'amélioration se maintient, mais pas de guérison véritable.

A noter que la tension artérielle qui était de 23-12 à l'entrée est passée à 19-9 cm. de mercure.

OBSERVATION N° 16. — RIV..., 34 ans.

— Cénestopathie, cancérophobie.

— Examens clinique et biologique n'ont rien révélé d'anormal.

Traitement par méthyl androstanolone : 1 glossette/jour le 18-2-58.

Le malade sort sur sa demande 15 jours après sans aucune amélioration.

8 jours après nous apprenons son suicide ; donc échec complet de la médication (les doses utilisées étaient peut-être un peu faibles).

CONCLUSIONS

Dans ce court travail, nous avons voulu surtout regrouper les travaux qui ont paru, sur l'androstanolone, afin d'en montrer les possibilités d'application en thérapeutique.

Tout d'abord il convient de noter son absence de toxicité qui en permet l'emploi sur des organismes particulièrement fragiles comme les prématurés, les vieillards, les individus présentant des affections graves comme : néoplasies, tuberculose, cardiopathies décompensées, etc..., compte tenu, que l'on reste dans des limites posologiques raisonnables qui peuvent varier selon le cas clinique et le dérivé utilisé.

1. — Les résultats que l'on peut obtenir pour acquis.

Ce sont ceux qui ont été prouvés par une expérimentation clinique sérieuse, regroupant de nombreuses observations, confirmés par des examens de laboratoire et étayés par une expérimentation chez l'animal.

1° *L'androstanolone est un puissant anabolisant protidique* comme d'ailleurs les stéroïdes desquels il dérive, mais au contraire de ceux-là il n'entraîne pas de phénomènes de virilisation.

2° *Il exerce une action anti-œstrogène* qui justifie son utilisation en gynécologie. Cependant cet effet doit nous rendre prudent dans l'administration du produit chez la jeune femme en période d'activité génitale.

3° Enfin, l'originalité de l'androstanolone tient surtout dans son *action sur le psychisme* de l'individu. Il est incon-

testable que ce produit soit euphorisant et cette seule qualité mériterait son utilisation chez la plupart des malades, car ceux-ci sont en général des déprimés qui bénéficieraient le plus souvent de médications tonifiantes.

Il faut en outre signaler que l'arrêt de la médication n'entraîne pas de dépression comme le font les amphétamines par exemple.

Cette action psychique est suffisamment forte pour faire de l'androstanolone un médicament utile en psychiatrie.

2. — Que nous a montré notre observation personnelle ?

Tout d'abord nous avons obtenu dans la majorité des cas des résultats comparables à ceux des auteurs auxquels nous nous sommes référés.

Sous l'action de l'androstanolone (soit le benzoate, soit le méthyl androstanolone) nous avons noté une augmentation de poids significative des sujets soumis à cette médication.

Nous n'avons jamais observé de signe de virilisation chez la femme. Par contre nous avons pu remarquer dans quelques cas, chez l'homme une augmentation de la libido ; mais cette action est bien difficile à juger car il s'agissait de sujets jeunes, convalescents et euphoriques contraints à l'inactivité par leur hospitalisation.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier son action anti-œstrogénique.

Quant à l'action psychotonique, elle a été très nette chez la plupart de nos patients.

D'autres effets nous ont paru intéressants dans l'action de l'androstanolone.

Tout d'abord son *action diurétique* nette que nous a montré l'étude des courbes de diurèse. Nous pensons que cette action pourrait peut-être expliquer en partie par les résultats obtenus dans le traitement d'une cirrhose (il ne faut cependant pas négliger l'effet anabolisant protidique et psychique du produit), ainsi que dans 3 cas d'hyperten-

sion artérielle. Cependant, nous n'avons pas un recul suffisant pour pouvoir juger de l'efficacité réelle du produit dans ces derniers cas.

Certains ont remarqué chez les sujets soumis au traitement une polydypsie qui pourrait expliquer dans une certaine mesure la polyurie ; nos malades ne nous l'ont jamais signalée.

En outre, nous avons remarqué l'avantage de la répétition des cures. Nous avons pu nous rendre compte par nous-même que les résultats étaient beaucoup plus intéressants à la 2^e cure ; aussi nous croyons qu'il faille faire de préférence des traitements discontinus (d'une dizaine de jours par exemple) plutôt que de longs traitements).

Enfin il nous a semblé que les différents dérivés de l'Androstanolone n'avaient pas une action absolument identique. Ceci expliquerait peut-être dans une certaine mesure des résultats ne concordant pas toujours suivant les auteurs, et à notre avis des recherches pourraient être entreprises pour préciser quel dérivé correspond le mieux à une action déterminée.

Ainsi nous nous trouvons devant un produit dont les applications nous paraissent très intéressantes, mais dont toutes les ressources révélées par l'expérimentation animale et humaine n'ont pas encore été explorées. Le but de ce travail a simplement été de mettre l'accent sur celles-ci.

Vu :

Vu :

Le Président :

Le Doyen :

Signé : L. de GENNES.

Signé : L. BINET.

Vu et Permis d'Imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. BUTENANDT, TSCHERING et HANISCH (1935). — Ueber einige neue Vertrauer der Androsterone Gruppe. *Ber.*, 68, 2097.
2. RUZICKA, GOLDBERG et ROSENBERG (1935). — Sexual hormone heriellung des 17 methyl testosterone und anderer androstenederivate Zusammentrange swischen Chemischer Konstitution und Manlicher Hormon Wirtking. *Helv. Chim. Aeta*, 18, 1487.
3. DIGONNET, CAHN Pierre et Georges (1934). — Etude expérimentale de différents dérivés de l'androstanolone. *Thérapie* 54, pp. 36-41.
4. ROMANI. — Etude clinique d'un nouveau stéroïde (androstanolone) sur l'anabolisme protidique. *Gazette des Hôpitaux*, 20-2-57.
5. CAHN, Pierre et Georges (1955). — Action rénotrope du dipropionate d'androstenediol et de l'androstanolone base. *Sem. des Hôp.* N° 69, 1955, 3707.
6. SCHOYMANS (1956). — Action de doses massives de benzoate d'androstanolone sur le tracturs génital de la rate adulte. *Brux. Méd.*, 32, 5 aot 1956, 1952. û
7. CAHN et GEORGES (1955). — Prévention de l'otrophie surrénalienne cortisonique et hypophysoprive. Compte rendu de la Société de Biologie. *Gazette des Hôpitaux* 18, 683.
- 7 bis. CAHN et PIERRE. — *Presse Médicale* 10-4-54, p. 552.
8. KOTCHAKIAN, MOE and BARLETT (1956). — Comparaison of the nitrogen retaining and somatropic effects of various steroids in the castrated rat. *Conf. metabolic aspects of convalescence trans.* 13, 73.
9. PEARSON, MAC GAVACK and WEISSBERG (1952). — Comparison of several steroids with anabolic activity. *J. Chem. Endocrino and Metabolic* 12, 951, july 1952.
10. PEARSON, MAC GAVACK and WEISSBERG (1953). — Metabolic effects of androstanolone in aged people. *J. Clin. Endocr. and Metabolic* 13, 876, 877, july 1953.

11. PEARSON, MAC GAVACK (1954). — Metabolism of androstanolone. *J. Clin. Endo. and Metab.* 14, 472, avril 1954.
12. WATKIN, PARSONS, YIENGST and SHOCK (1955). — Effects of stanolone ion the retention of nitrogen potassium phosphorus and calcium on the urinary excretion of 17 Ceto, 11 oxy and 17 hydroxy steroids in eight elderly men on high and low protein diet. *Journal of gerontology*. Vol. 10, 268-87, 1955.
13. VAGUE (1957). — *Marseille Médical*. 6, 415, juin 1957.
14. CARETTE (1957). — A propos de l'action protéino-anabolisante des stéroïdes androgènes dans les états dépressifs. *Le Scalpel* N° 44, 2-11-57, 1018.
15. GONNARD, LEFRANC, GOSSE, Paris (1957). — Recherches sur les propriétés protéino-anabolisantes de l'androstanolone base. *Semaine des Hôpitaux* N° 1, janvier 1957.
16. CHAPPAZ (1956). — Essais sur la stimulation de l'augmentation pondérale des prématurés par l'hormone somatotrope et par l'androstane 17 d, 3 one. *Nous risson*, N° 6, nov.-déc. 1956.
17. VIALIER, BIOT, TASSIN, PUGEAUT. — Action de l'androstanolone base chez les tuberculeux pulmonaires.
18. BLUM (1956). — Action de l'androstanolone sur le diagramme d'électrophorèse ; protéines et glycoprotéines du sérum *Société de Biologie*, 7, 1459-1462, 1956.
19. SAINTIN (1956). — *Thèse* Paris, avril 1956.
20. MONBELET (1956). — Contribution à l'étude des propriétés thérapeutiques de l'androstanolone. *Thèse* Clermont-Ferrand, décembre 1956.
21. MATHIS. — Etude de l'effet protéino anabolisant de l'androstanolone. *J. Méd. de Fr. et Un. Fr.*, Clermont-Ferrand, mai 1956.
22. FLAMAND, SIMON, SPEHL (1952). — Action de divers stéroïdes non virilisants dans le traitement de l'hyperfolliculinie humaine. *Société Belge Endocrino*. Séance du 22 nov. 1952. *Ann. Endocrine*. T. 13, 5, 1952, p. 883.
23. DEMOL (1955). — *Bruxelles Médical*, 16-1-55.
24. LEHFELD. — *J. Obst. Gyn.* 1952.
25. FERIN. — Stéroïdes anti-œstrogènes. *Ann. Andocrino*, 12 p. 1082, et 14, p. 919.
26. Find ne° steroid hormon relieves 38 among 42 cases of breast cancer. *Drug Trade News*. 16-2-53, p. 55.
27. K. du sein inopérables (1953). — *Presse Médicale*, 4-4-53, p. 520.
28. *J.A.M.A.* (1954). Vol. 54, N° 15, p. 1254, 10-4-54.

29. COSYNS DURET (1956). — Emploi de l'androstanolone en pratique psychiatrique. Sté de Méd. de Belgique. Séance du 28-4-56. *Presse Méd.*, N° 11, p. 231.
30. HELD (1957). — Androstanolone dans le traitement des états dépressifs. *Gazette Médicale de France*, 10-2-57, 2031-32.
31. CAHN, GEORGES et HEROLD (1957). — Facteurs agissant sur les poisons convulsivants. *Symposium International sur les drogues psychotropes*. 9-11 mai 1957.
32. CAHN, HEROLD, PIERRE, DUHASQUET, GEORGES, BURET. — Etude de l'action du méthyl androstanolone sur l'épilepsie cardiazolique du lapin.
33. PIERRE et CAHN. — Action de différents corps sur les perturbations E.E.G. du lapin intoxiqué par l'acide lysergique.
34. CAHN, DUHASQUET, HEROLD. — Influence de la méthyl androstanolone sur le métabolisme normal et pathologique du cerveau.
35. Influence de la MA. sur les modifications du métabolisme cérébral de la crise d'épilepsie cardiazolique.
36. Effets sur le S.N.C. du méthyl androstanolone.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
L'androstanolone et ses dérivés	13
Les propriétés physiologiques de l'Androstanolone	17
1. — Pouvoir protéino-anabolique	17
2. — Action anti-œstrogène	19
3. — Action freinatrice hypophysaire	20
4. — Action corticotrope	21
Utilisation des dérivés de l'androstanolone en clinique	23
1. — Action protéino-anabolisante	23
2. — Action endocrinienne de l'Androstanolone	27
Action psychotonique de l'androstanolone	31
Expérimentation animale	35
Expérimentation personnelle	41
Conclusions	51
1. — Les résultats que l'on peut obtenir pour acquis	51
2. — Que nous a montré notre observation per- sonnelle	52
Bibliographie	55

